Amanda Carioni
2015.2
Bloco II farmacologia

→ Transcrição aula de anti-inflamatórios

-Inflamação
A inflamação pode causar calor devido ao maior fluxo sanguíneo que libera mediadores inflamatórios na região afetada, rubor/vermelhidão devido a dilatação dos vasos sanguíneos, turgor que é o inchaço/edema que vai causar o acumulo de líquidos no tecido ocasionando a liberação de mediadores de dor que estimulam os receptores de dor levando a formação de um quadro inflamatório. Além disso, Caso os sintomas persistam por muito tempo, é possível que ocorra a perda de função daquele tecido.

Porque é tão complicado tratar uma inflamação?
Porque durante a inflamação são liberados diversos mediadores inflamatórios, cada qual vai ter um efeito sobre o tecido afetado. Logo, por mais que seja utilizado um antagonista para um receptor específico, os efeitos daquele mediador podem ser parados porém há outros que podem exercer a mesma função e estão sendo liberados conjuntamente a esses, portanto, essa via de tratamento se provaria ineficiente.

-Mediadores inflamatórios

• Histamina→ Causa vasodilatação e aumento na permeabilidade vascular porém não é capaz de fazer quimiotaxia (chamar os leucócitos para o local afetado) e também não causa dor.

•Bradicinina→É o vasodilatador mais potente do corpo, baixo aumento na permeabilidade vascular, não é capaz de realizar quimiotaxia e é o mediador mais algésico (mais doloroso).

•Leucotrienos→É um bom vasodilatador e um ótimo agente quimiotático porém não aumenta a permeabilidade vascular e também não causa dor.

•Prostaglandinas→Causa vasodilatação, baixo aumento na permeabilidade vascular, é um ótimo agente quimiotático porém pode causar dor.

Além dessas funções, esses mediadores podem se ligar a nociceptores (receptores de dor) periféricos e ativar as vias ascendentes que vai gerar uma resposta demonstrando que aquela região está dolorida.

OBS:
Diferença entre vasodilatação e aumento permeabilidade vascular → A vasodilatação é o aumento do calibre do vaso enquanto que o aumento da permeabilidade vascular é quando os mediadores inflamatórios se ligam aos receptores da membrana das células endoteliais e causam a contração dessas células, aumentando o espaço entre elas, permitindo o extravasamento dos componentes sanguíneos para dentro do tecido afetado. Porém, esses mediadores ficam ligados por pouquíssimo tempo (2 a 5 seg) aos receptores, após a degradação deles, as células endoteliais voltam a sua conformação normal fazendo com que o sangue extravasado fique preso dentro do tecido, gerando o inchaço presente nas inflamações (marca roxa).

Porque deve-se colocar gelo no local da pancada imediatamente?
Porque o gelo causa a vasoconstrição, dependendo da gravidade da lesão, o gelo pode impedir a vasodilatação ou ao menos reduzir esse fenômeno, impedindo a formação de um edema.

-Vias dos eicosanoides
É a via pela qual os anti-inflamatórios não estereoidais e esteroidais vão ter efeito.

-Anti-inflamatórios esteroidais
Agem sobre a inflamação diretamente, ou seja, vão liberar fatores que vão ter uma ação direta sobre os causadores da inflamação porém não necessariamente aliviam os sintomas desse quadro.

•Mecanismo da via→ Para haver a liberação das prostaglandinas, um estímulo externo vai incitar a enzima fosfolipase A2 a clivar os fosfolipídeos de membrana, gerando moléculas de ácido araquidônico e ácido liso-gliceril-fosforilcolina que vai gerar o fator adrenador de plaquetas. O ácido araquidônico fica livre no citoplasma, sendo suscetível a ação de diversas enzimas como as lipoxigenases que vão dar origem as lipoxinas e aos leucotrienos, e as ciclooxigenases que dependendo do tecido em que se encontrarem vão formar diferentes prostanóides.

OBS:
-Lipoxigenases

• 5-lipoxigenase→Cliva o ácido araquidônico em 5-HPETE que vai gerar o LTA4 que forma o LTB4 (agente quimiotático) e LTC4,LTD4 e LTE4, todos os quais são broncoconstritores e aumentam a permeabilidade vascular.
• 15-lipoxigenase→Cliva o ácido araquidônico em lipoxinas A e B, ambas tem ação anti-inflamatória.
• 12-lipoxigenase→Cliva o ácido araquidônico em 12-HETE que é um agente quimiotático que vai ter ação inflamatória.

-Ciclooxigenases
Clivam o ácido araquidônico em endoperóxidos cíclicos que geram 5 pordutos; TXA2/tromboxilana A2 (é gerado por plaquetas) que é um vasoconstritor e estimula a agregação plaquetária, PGI2/prostaciclina (produzida pelas células endoteliais) que é um vasodilatador hiperalgésica e também interrompe a agregação plaquetária, PGF2-alfa que é um broncoconstritor que causa a contração do miométrio, PGD2 que é um vasodilatador e também vai inibir a agregação plaquetária e a PGE2 (produzida principalmente na parede do estômago e no sistema nervoso central) que é um vasodilator hiperalgésico.

•COX-1→ Expressa na maioria dos tecidos e plaquetas, pode clivar metabólitos para síntese de PGI2 e PGE2.
•COX-2→Induzida por estímulo inflamatório. Uma vez ativada, ela vai para o citoplasma onde é responsável pela produção de prostaglandinas como; PGE2, PGI2, ambas são iguais as produzidas pela COX-1 porém a diferença está na quantidade de produto produzida na unidade de tempo.

Quais as diferenças entre a COX-1 e a COX-2?
Apesar de ambas produzirem produtos quimicamente iguais, a COX-1 tem uma meia vida mais longa e sintetiza as prostaglandinas constantemente enquanto que a COX-2 só será ativada mediante um estímulo de uma inflamação, sua meia vida (em média 12hrs) é muito mais curta que a da COX-1 e ela produz uma menor quantidade de produto que a COX-1. No entanto, todas as células que liberam COX-1 são capazes de produzir COX-2, logo, caso haja uma lesão essas células podem liberar ambas enzimas.

IMP:
Caso haja uma liberação exacerbada de TXA2 que pode causar a formação de agregações de plaquetas por todo vaso sanguíneo, gerando trombos que em casos mais graves podem levar o paciente a óbito, a prostaciclina será utilizada para reverter o efeito da tromboxilana A2, ou seja, vai

impedir a formação/liberação de novas agregações plaquetárias, diminuindo a possibilidade da criação de trombos.

Qual a influência da COX-2 na febre durante um quadro inflamatório?
A COX-2 vai liberar PGE2 no sistema nervoso central, essa prostaglandina vai ter um efeito direto sobre o centro de temperatura hipotalâmico fazendo com que esse fique desregulado e mande estímulos para a produção de calor pelo corpo pois ela faz com que o hipotálamo acredite que a temperatura corporal está abaixo do ideal. Após a ingestão de um anti-térmico, a PGE2 presente no sistema nervoso central será degradada fazendo com que o corpo volte a temperatura normal.

-Funções fisiológicas das COX

•PGE2→Protege a mucosa gástrica (estimula a produção de muco), aumenta o fluxo sanguíneo renal, relaxa o músculo vascular liso e relaxa o músculo liso bronquial.

•PGI2→Protege a mucosa gástrica, aumenta o fluxo sanguíneo renal, relaxa o músculo liso bronquial, relaxa o músculo vascular liso e inibe a agregação plaquetária.

•TXA2→Promove a agregação plaquetária.

•PGF2-alfa→Relaxa o músculo vascular liso e contrai o músculo liso bronquial.

-Anti-inflamatórios não esteroidais
Diferentemente dos anti-inflamatórios esteroidais, os não esteroidais agem somente nos sintomas da inflamação, ou seja, aliviam a dor e retardam o aumento da lesão tecidual porém não agem diretamente sobre os fatores que estiverem causando essa inflamação.

-Vias dos ecosainoides
Funciona da mesma maneira que nos anti-inflamatórios esteroidais porém não há a presença das ciclooxigenases.

•Mecanismo da via→ Para haver a liberação de prostaglandinas, a fosfolipase A2 sobre um estímulo externo vai clivar os fosfolipídeos da membrana formando araquidonato (ácido araquidônico) e ácido liso-gliceril-fosforilcolina que gera a PAF (fator adrenal de plaquetas). O araquidonato sofre a ação das lipoxigenases e tem os mesmos produtos gerados da via esteroidal.

Porque os anti-inflamatórios não esteroidais não produzem febre?
Uma vez que não existem ciclooxigenases no mecanismo da via dos ecosainoides não esteroidais, não há a produção de COX-1 e COX-2 que são as principais produtoras de PGE2 que é a prostaglandina responsável pelas alterações no centro térmico hipotalâmico, sem ela não há essa alteração, logo, o hipotálamo não manda estímulos para a produção de calor no corpo, portanto, não há febre.

Porque os anti-inflamatórios não esteroidais são considerados analgésicos?
A dor gerada por uma inflamação é percebida através da ativação dos nociceptores periféricos que ativam as vias ascendentes, porém esses receptores são ativados pela PGE2 produzida pelas COX. No entanto, na ausência dessa enzima essa prostaglandina não será gerada, logo, como os anti-inflamatórios não esteroidais bloqueiam as ciclooxigenases, eles funcionam como analgésicos.

-Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais

•Ácidos carboxílicos→ Ácido salicílico (ácido acetilsalicílico), ácido acético (diclofenaco,

sulindaco), ácido propiônico (flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno), ácido fenâmico (mefenâmico, flufenâmico)

•Ácido fenólicos→ Pirazolônicos (oxifem, butazona, dipirona), oxicans (piroxicam, meloxicam, tenoxicam), sulfamídicos (nimesulida, coxibes)

•Compostos não-ácidos→ Butanona (nabunetona)

-Seletividade dos anti-inflamatórios não esteroidais

○Inibidores não-seletivos da COX (inibem igualmente COX-1 e COX-2)

•Salicatos→ Aspirina, diflunisal

•Derivados da pirazolona→ Fenilbutazona, Oxifenilbutazona

•Derivados indólicos→Indometacina, sulindaco

•Derivados do ácido arilacético→Diclofenaco

•Derivados do ácido propiônico→Ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno

•Derivados do oxicam→Piroxicam, tenoxicam

-Inibidores preferenciais da COX-2

•Nimesulida, meloxicam, nabumetona

-Inibidores seletivos da COX-2

•Celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe

OBS:
Analgésicos-antipiréticos de baixa ação anti-inflamatória→Paracetamol e dipirona

-Salicatos
Existem dois tipos principais de salicatos, o ácido acetilsalicílico (aspirina) e diflunisal (dorbid), ambos são anti-inflamatórios analgésicos e antipirético, causam a inibição irreversível das COX (ele se liga ao sítio ativo das ciclooxigenases e as inativa, as COX só serão capazes de voltar a produzir prostaglandinas após síntese de novas ciclooxigenases).
Esses compostos afetam a homeostasia, inibem a agregação plaquetária (dificultam a coagulação sanguínea).

○Efeitos colaterais

•Distúrbios gastrointestinais

•Inibição da agregação plaquetária

Qual o problema da utilização do ácido acetilsalicílico em um quadro de dengue?
O ácido acetilsalicílico quando se liga as plaquetas impede que elas liberem suas enzimas que são responsáveis pela síntese das prostaglandinas, fazendo com que elas fiquem inativas, isso porque as

plaquetas saem da médula óssea com todas as suas enzimas prontas, não são capazes de produzi-las uma vez que saem médula, logo, durante a utilização do ácido acetilsalicílico as plaquetas são ineficazes. Em um quadro de dengue há uma redução no número de plaquetas e quando o paciente toma a aspirina, ele impede que as poucas plaquetas remanescentes se agreguem e coagulem, aumentando o risco de hemorragia.

IMP:
O ácido acetilsalicílico vai impedir a produção de TXA2 que é responsável pela vasoconstrição e agregação plaquetária, logo, em um caso de dengue que a contagem plaquetária já é baixa, essa dificuldade de agregação pode agravar a situação do paciente.

OBS:
Cardio-aspirina→ É um tipo de aspirina para pacientes cardiopatas, ou seja, ela não causa risco para pacientes com qualquer alteração nesse sistema. Essa aspirina vai impedir a agregação plaquetária a partir do bloqueio das plaquetas (não vai mais produzir TXA2, impedindo a agregação), reduzindo a chance de formação de trombos.

-Ácido acetilsalicílico/aspirina

•Interação medicamentosa→Diminui as concentrações de warfarina, indometacina, naproxeno, cetoprofeno e fenoprofeno devido ao deslocamento das proteínas plasmáticas.

•Efeitos adversos→Pode causar lesões na mucosa gástrica e úlcera péptica.

•Intoxicação→Causa cefaléia, tonteira, sonolência, sudorese, sede, hiperventilação, entre outros. Em casos mais graves pode gerar convulsões, coma, erupções cutâneas, etc.

•Tratamento→Suspender o uso do fármaco, suporte cardiovascular e respiratório.

OBS:
Pacientes que sofreram infartos ou tromboses são estritamente proibidos de utilizar o ácido acetilsalicílico porque esses pacientes fazem tratamento com anticoagulantes para evitar que novos trombos sejam formados, apesar do anticoagulante que eles usam usarem mecanismos diferentes para impedir a coagulação sanguínea, a aspirina potencializa esse efeito ao bloquear o efeito das plaquetas, sendo prejudicial para o paciente.

Qual o grande problema de uma overdose de ácido acetilsalicílico?
Apesar de ser muito raro um paciente vir a óbito por uso excessivo dessa substância, ele pode desenvolver uma síndrome conhecida como salicilismo que causa diversos sintomas como cefaléia, tonteira, ruídos, confusão mental, sonolência, etc. Caso isso ocorra, o médico deverá fazer uma lavagem estomacal e manter o paciente em observação.

-Diflunisal
É mais potente que o ácido acetilsalicílico porém é desprovido de efeito antipirético porque não consegue penetrar no sistema nervoso central, é um bom analgésico para entorses musculoesqueléticos.

•Efeitos adversos→Elevação das transaminases hepáticas, reações alérgicas, retenção de líquidos e edema.

OBS:
O diflunisal não vai interferir no efeito antiplaquetário, e apesar de ser mais potente que a aspirina é

mais fraco que o diclofenaco. O diflunisal não será produzirá efeitos antitérmicos devido a sua dificuldade na passagem pela barreira hemato cefálica.

OBS:
Diclofenaco→ Apesar dele ser ótimo para o tratamento de dor de processos inflamatórios crônicos como artrite, osteoartrite, porém tem muitos efeitos colaterais como alteração de enzimas hepáticas, pode desencadear o desenvolvimento de uma hepatite medicamentosa ou até mesmo um quadro de cirrose.

-Fenamatos
É indicado para lesões em tecidos moles, dismenorreia e artrite reumatoide.

•Efeitos adversos→Diarréia e elevação de transaminases hepáticas.

-Derivados do ácido propiônico
São inibidores não seletivos da COX e tem efeitos inibitórios sobre a função leucocitária.

•Efeitos adversos→Interfere na ação de anti-hipertensivos e diuréticos, aumentam o risco de sangramento com a warfarina, supressão da medula óssea com metotrexato e interfere no efeito antiplaquetário do ácido acetilsalicílico.

-Oxicans
Inibe a ativação dos neutrófilos (independente da COX, proteoglicanases e colagenase na cartilagem), melhor tolerância que o ácido acetilsalicílico, menos incidência de efeitos colaterais. Indicado para o tratamento de artrite reumatoide e osteoartrite porém é menos adequado para analgesia aguda.

-Meloxicam
É indicado em casos de osteoartrite e artrite reumatoide, mais seletivo para a COX-2 e tem um menor índice de lesão gástrica quando comparado ao piroxicam.

OBS:
Meloxicam→ O radical SO2 dessa molécula entra em contato com a isoforma da COX-2, se liga ao sítio ativo dessa enzima e a bloqueia.

-Derivados da pirazolona
É um potente anti-inflamatório com baixo efeito antipirético e analgésico porém tem seu uso limitado devido a sula alta toxicidade (agranulocitose). Indicado para casos de gota e febre reumática.

•Fenilbutazona/Butazolidina

•Oxifembutazona/Tandrez-A

•Apazona

•Dipirona→ É um excelente analgésico e antitérmico, entra em ação através da via PAG (substância cinzenta periaquedutal), é um analgésico de ação central que atua diretamente no centro termorregulador. Não inibe muito bem a COX.

Porque a dipirona foi proibida em diversos países?
A dipirona é tóxica para a medula óssea pois causa uma anemia nessa medula porém isso só vai

ocorrer se ela for utilizada em altas doses por um tempo prolongado. Em baixas doses, o paciente não correrá esse risco.

-Derivados do ácido acético
É relativamente seletivo para a COX-1 e mais potente que o ácido acetilsalicílico porém tem seu uso limitado devido à intolerância.

•Efeitos adversos→ Diarréia associada a lesões ulcerativas, pancreatite aguda, reações hematopoiética e comprometimento da função plaquetária.

-Derivados do para-aminofenol

•Paracetamol→ Tem um bom efeito antipirético porém um fraco efeito anti-inflamatório.

•Efeitos colaterais do paracetamol→ Náuseas, dor abdominal, anorexia, dor subcostal e coagulopatia.

OBS:
Paracetamol→ O principal efeito colateral do paracetamol ocorre na sua via de metabolização. Em situações normais o paracetamol vai ser metabolizado e conjugado dando origem a um metabólito que será eliminado pelo fígado. Em casos de uma dose alta ou uso prolongado do fármaco essa conjugação que ocorre na reação de fase 2 no fígado acaba sendo dificultada e isso porque quando o paracetamol é metabolizado em doses altas o fígado não é mais capaz de eliminar todas as moléculas do metabólito tendo em vista que os agentes que fazem a conjugação estarão saturados, ou seja, o fígado não será mais capaz de excretar esses metabólitos, deixando que eles formem intermediários tóxicos que causam toxicidade hepática e matam os hepatócitos, desencadeando um quadro de hepatite medicamentosa.

-COX-2 seletivos
As sulfonas e as sulfonamidas são seletivas para COX-2, a oxidação do SO2 é de extrema importância para a seletividade dessa molécula. Indicado para pacientes com artrite reumatoide, osteoartrite e dores pós operatórias.

OBS:
Após as mortes causadas pelo uso de medicamentos a base de COX-2 seletivos foi investigado a causa desses acontecimentos, foi então descoberto que as células endoteliais produzem COX-2 independente de estímulos externos e também produzem COX-1 em menor quantidade, a COX-2 nas células endoteliais produz os mesmos elementos que a COX-1, prostaciclinas, a quantidade de prostaciclinas produzidas pela COX-2 é maior do que as feitas pela COX-1. Por isso que quando os pacientes entravam em um tratamento com esses bloqueadores havia tantos efeitos danosos, as prostaciclinas paravam de ser liberadas no corpo e o paciente entrava em óbito devido a vasoconstrição de sua árvore vascular.

Porque os anti-inflamatórios não esteroidais são contraindicados em casos de úlcera, principalmente os não seletivos?
Enquanto que os anti-inflamatórios seletivos para COX-2 levam o paciente a óbito por meio de problemas cardiovasculares, os não seletivos podem não levar a morte porém são muito danosos. Os anti-inflamatórios não seletivos vão inibir não somente a COX-2 como também a COX-1 que vai produzir as prostaciclinas, e a PGE2 que é responsável pela produção do estímulo para a liberação de muco na mucosa gástrica e pela regulação da liberação do HCL no estômago, sem essas moléculas há uma baixa na produção de muco e uma alta na produção do ácido clorídrico, podendo levar a formação de uma úlcera. Além disso, também vai ocorrer a inibição da função plaquetária.

→Anti-inflamatórios esteroidais

-Diferença entre anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais
A grande diferença entre os esteroidais e não esteroidais se encontra no mecanismo de ação deles, outra diferença é que os esteroidais são a base de hormônios esteroides e teoricamente tem uma ação mais eficaz do que os não esteroidais porém também tem mais efeitos colaterais. O corpo produz anti-inflamatórios esteroidais endógenos, conhecidos como corticóides, para eles serem gerados é necessário que haja estímulos no hipotálamo e na hipófise para que seja produzido o ACTH (hormônio adrenocorticotrópico) que vai estimular a síntese na medula adrenal da adrenalina e dos corticoesteróides.
O ACTH liberado pela glândula pituitária vai para o hipotálamo e hipófise, caem na circulação sanguínea são transportados para a medula adrenal onde vai ter eficácias diferentes dependendo da área dessa medula. O ACTH age na zona fasciculada (córtex da medula) estimulando a síntese do corticoide endógeno (cortisol), na zona glomerulosa estimulando a síntese de aldosterona e na zona reticulada estimulando os hormônios sexuais. O aumento da concentração de cortisol no sangue gera uma alça de feedback negativo que bloqueia a síntese ACTH .

O que ocorre com o ACTH em casos de estresse?
Durante um quadro de estresse intenso, grandes quantidades de adrenalina são liberadas no organismo. Essa substância forma uma alça de feedback positivo para a síntese/liberação de ACTH, levando a uma maior produção de cortisol. Apesar do cortisol fazer uma retroalimentação negativa para a produção de ACTH, o feedback positivo gerado pela adrenalina surte um efeito maior sobre o hipotálamo e a hipófise, fazendo com que mais ACTH seja liberado.

-Mecanismo de ação dos corticóides
Os glicocorticóides são produzidos no plasma sanguíneo, posteriormente, permeiam a membrana citoplasmática da célula (atravessam a barreira hematocefálica), uma vez no citoplasma celular ele se liga ao receptor de glicocorticóide e será, então, carreado pela globulina ligadora de corticosesteroide (CBG) para o interior do núcleo celular onde irá inibir a síntese proteica através da alteração de fatores de transcrição.

-Ação dos glicocorticoides
•Metabolismo intermediário

•Metabolismo do cálcio

•Imunossupressora

•Anti-inflamatória

•Mineralocorticóide

•Ação permissiva para outros hormônios

-Metabolismo intermediário

•Metabolismo dos carboidratos e proteínas→ Diminuem a captação de glicose na periferia, aumentam a lipólise, aumento da glicemia que pode desencadear um quadro de diabetes em um paciente que era previamente saudável. Também diminui síntese proteica e aumenta proteólise.

•Metabolismo dos lipídios→ Redistribuição da gordura corporal, facilitação permissiva de outros

agentes sobre os adipócitos (mais lipólise), acúmulo de tecido adiposo no dorso do pescoço, face e área clavicular.

OBS:
Ação permissiva na excreção de água→ Ocorre um aumento na reabsorção de sódio para manter a osmolaridade corporal, o corpo diminui a excreção de água fazendo com que o paciente fique inchado/edemasiado.

-Metabolismo do cálcio
Ocorre a alteração intestinal na absorção de cálcio, ou seja, diminui a absorção de cálcio e aumenta a excreção dessa substância, redução da excreção renal e serão produzidos mais osteoclastos do que osteoblastos.

Quais os riscos do uso de corticóides para uma paciente na menopausa?
Essa paciente terá um aumento do risco de fratura, aumento do risco da osteoporose ou do desencadeamento dessa doença através da maior presença de osteoclastos do que de osteoblastos. Por isso é necessário que pacientes nesse quadro façam uma terapia de reposição de cálcio.

-Sistema cardiovascular e os corticóides
Devido ao acúmulo de sódio e líquidos, o coração terá de fazer mais esforço para bombear sangue para todos os tecidos, além disso, os receptores adrenérgicos estão mais expressos fazendo com que o organismo tenha uma maior reatividade a substâncias vasoativas.

-Sistema nervoso central e os corticóides
Pode causar alteração no humor, desenvolvimento de quadro psicótico e excitabilidade cerebral.

-Efeito anti-inflamatório
O corticóide atravessa a membrana, chegando ao citoplasma celular onde se liga a um receptor que o carreia até o núcleo da célula onde ele irá inibir a síntese de diversas proteínas fazendo com que menos RNAm seja liberado e consequentemente menos proteínas e citocinas, diminuindo a inflamação. No entando, apesar dele inibir a síntese de diversas proteínas, ele vai aumentar a produção/liberação da lipocortina-1 que inibe a fosfolipase A2, impedindo a síntese do ácido araquidônico e de seus derivados.

IMP:
Enquanto que os anti-inflamatórios não esteroidais vão bloquear fisicamente a enzima, os anti-inflamatórios esteroidais vão ter um efeito indireto sobre a fosfolipase A2 através da lipocortina-1 que funciona como um intermediário e faz a ligação e o bloqueio dessa fosfolipase. Além disso, os anti-inflamatórios não esteroidais também vão inibir outras enzimas que são ativadas no processo da inflamação como a COX-2, oxido nítrico sintase induzida, citocinas, etc.

OBS:
Quando ocorre a diminuição da síntese das moléculas de adesão pelas células endoteliais há também a redução da translocação das células que deveriam ir para o sítio inflamatório e isso porque essas células utilizam dessas moléculas para conseguirem se translocar do vaso para os tecidos, sem elas, esse caminho fica bloqueado. Alguns anti-inflamatórios esteroidais tem esse efeito sobre as células endoteliais.

-Síndrome de Kushing
Causa acúmulo de gordura, diminuição da síntese de tecido muscular e de colágeno deixando a pele fina, dificuldade de coagulação e cicatrização, dificuldade na absorção de cálcio desencadeando um quadro de osteoporose, tendência a úlcera péptica devido a falta de PGE2.